

5 **Kosmetisches oder therapeutisches Kombinationspräparat**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein kosmetisches oder therapeutisches Kombinationspräparat mit einem Trägersystem aus membranbildenden Lipiden und wenigstens zwei Wirkstoffen.

10 Die Gefäßwände des Blutkreislaufs sind kontinuierlich einer hohen Belastung ausgesetzt. Im arteriellen System werden durch die aktive Pumpfähigkeit des Herzens hohe Drücke aufgebaut. Im venösen System kommt es vor allem in den Extremitäten leicht zu einem Rückstau des transportierten Blutes, da der Transport zum großen Teil entgegen der Schwerkraft stattfindet. Im Kapillarsystem (auch als Endstrombahn bezeichnet) wird dem Blutstrom aufgrund des extrem
15 geringen Durchmessers der Kapillaren ein erheblicher Widerstand entgegengesetzt. Die Blutbewegung in der Endstrombahn wird auch als Mikrozirkulation bezeichnet, wobei die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes auf ca. 0,5 mm/Sek. abfällt.

Im wesentlichen bestehen Blutgefäße aus drei Schichten. Die innerste Schicht bildet ein einschichtiges Plattenepithel (Endothel) mit aufgelagerter Basalmembran, wobei „einschichtig“ bedeutet, daß es sich in der Regel tatsächlich nur um eine einzige Zellschicht handelt. Die mittlere Schicht besteht im wesentlichen aus glatter Muskulatur und elastischen Fasern. Während die Muskulatur für die Verengung bzw. Erweiterung der Gefäße verantwortlich ist, sorgen die Fasern für ihre Elastizität. Die äußerste Schicht ist ebenfalls elastisch und besteht im wesentlichen aus Bindegewebe. Ein Unterscheidungsmerkmal für Arterien und Venen ist, daß die Muskelschicht bei Arterien deutlich dicker
20 ausgebildet ist. Die Muskelschicht der Venen ist dementsprechend dünner, sie kann zum Teil auch ganz fehlen und findet sich vor allem bei den großen Venen.

Die Beeinträchtigung der Stabilität der Gefäßwände führt in der Regel zu einer Abnahme der Gefäßwanddichtigkeit, was eine Reihe von verschiedenen Symptomen zur Folge haben kann. Die diffuse, meist schmerzlose Ansammlung von aus dem Gefäßsystem ausgetretener seröser Flüssigkeit in den Gewebsspalten verschiedener Gewebe wird als Gewebswassersucht bzw. Ödem bezeichnet. Ein eiweißarmes Ödem entsteht zum Beispiel durch eine Erhöhung des intravasalen hydrostatischen Drucks oder durch eine Erniedrigung des intravasalen kolloidosmotischen Drucks. Ein eiweißreiches Ödem ist die Folge der Erhöhung der Gefäßwandpermeabilität. Die Erhöhung der Gefäßwandpermeabilität geht häufig mit einer Dilatation einher und kommt unter anderem im Rahmen von Entzündungen vor. Bei einer lokalen Entzündungsreaktion kommt es zur Transsudation von Plasma
35 und ebenfalls zur Transmigration von Blutzellen.

Ein Hämatom bzw. Bluterguß ist eine traumatisch bedingte Blutansammlung außerhalb der Gefäße (Blutextravasat). Das Hämatom kann sich im Gewebe oder in einem vorgebildeten Hohlraum ausbilden, wo es allmählich gerinnt und teilweise bindegewebsartig durchwachsen wird. Als Hämatom der Körperoberfläche mit den typischen farblichen Veränderungen ist das subkutane Hämatom, ein Bluterguß im Unterhautgewebe, bekannt. Infolge des Hämoglobinabbaus kommt es zu der charakteristischen Verfärbung der anfangs blau-roten Blutflecken zu gelblich-grünlichen Blutbeulen. Neben den Hämatomen, die durch mechanische Beeinträchtigung (vor allem stumpfes Trauma durch Stoßen an harten Gegenständen) entstehen, können sich Blutergüsse auch aufgrund einer Überbelastung des Kapillarsystems infolge von z. B. Streß ausbilden. Ein solches Hämatom kann sich z. B. im unteren Augenlid ausbilden und zu umgangssprachlich als „Dunkle Augenränder“ oder „Ringe unter den Augen“ bezeichneten dunklen Schatten führen.

Bei der Ausbildung dieser dunklen Schatten muß nicht zwingend Blut aus den Gefäßen austreten. Auch der sehr langsame Blutfluß und die gleichzeitige Abreicherung des Sauerstoffs im Blut, einhergehend mit der für venöses Blut charakteristischen, dunkleren Färbung, kann Ursache für solche Schatten sein. Ähnlich verhält es sich bei den umgangssprachlich als „Besenreiser“ oder „Hexenbesen“ bezeichneten hellrot bis dunkelviolett gefärbten Äderchen, die zum Beispiel an den Beinen häufig zu beobachten sind.

Die oben beschriebenen Symptome werden häufig unter dem Begriff venöse Insuffizienz zusammengefaßt. Venöse Insuffizienz geht oft mit Schmerzen, Spannungs- und Schweregefühl einher. In den Beinen können auch Schwellungen ausgeprägt sein, besonders abends und an heißen Tagen. Durch die Wassereinlagerung kommt es ferner zu einer Minderversorgung des Gewebes mit Sauerstoff. Im folgenden wird der Symptomenkomplex, der aufgrund einer erhöhten Gefäßwandpermeabilität mit der Ausbildung von Hämatomen und Ödemen im Gewebe einhergeht, als Gefäßwandinsuffizienz bezeichnet und umfaßt damit sowohl das venöse als auch das arterielle System.

Auch wenn wissenschaftlich noch nicht ganz geklärt ist, warum Gefäßwände, wie zum Beispiel im unteren Augenlid, schwach werden, sind für die prophylaktische bzw. therapeutische Behandlung von Symptomen, die durch Störungen der Gefäßwandstabilität bedingt sind, aus dem Stand der Technik einige Wirkstoffe bekannt. Zu diesen Wirkstoffen zählen unter anderem Naturstoffe aus den Gruppen der Polyphenole (z.B. Flavonoide) und Triterpene (Saponine). Diese werden als Reinsubstanzen, Stoffgemische bzw. Pflanzenextrakte in Form von Tees, Tabletten, Cremes oder Gelen verabreicht.

Zu den wirksamen Flavonoiden zählt das Rutin, eine Verbindung, die unter anderem aus dem Buchweizen bekannt ist. Neben dem Rutin (auch als Rutosid bezeichnet) werden auch Derivate wie z. B. das Troxerutin (Trihydroxyethylrutin) verwendet sowie weitere partialsynthetisch gewonnene Hydroxyglycoside. Das Flavonoid Rutin findet sich unter anderem im Kraut des Buchweizens (*Fago-*

pyrum esculentum). Weitere Wirkstoffe, die in die Gruppe der Flavonoide fallen, sind die Anthocyan- und Flavonoidgemische aus Präparaten, die definierte Extrakte des roten Weinlaubs enthalten, und das Diosmin, das unter anderem aus den Schalen von Zitrusfrüchten gewonnen wird.

- 5 Zu den vasoprotektiv wirkenden Saponinen zählen die Ruscogenine aus dem Mäusedorn (*Ruscus aculeatus*) und das Saponingemisch Aescin aus den Samen der Roßkastanie (*Aesculum hippocastanum*).

Das Prinzip der aus dem Stand der Technik bekannten Präparate zur Behandlung von Gefäßwand-
10 insuffizienz besteht vor allem darin, mit den oben genannten Wirkstoffen lediglich die Stabilität der Gefäßwände zu erhöhen und so ihre Permeabilität für feste und flüssige Blutbestandteile zu verringern. So beruht die membranstabilisierende Wirkung der Flavonoide vom Rutin-Typ vermutlich auf der Hemmung der Hyaluronidase. Die Hyaluronsäure ist einer der membranstabilisierenden Bestandteile der Bindegewebsschicht. Die Hyaluronidase ist ein körpereigenes Enzym, das den Abbau
15 der Hyaluronsäure im Bindegewebe katalysiert, und die Hemmung dieses Enzyms führt zu einer Verschiebung des enzymatischen Gleichgewichts mit der Folge, daß die körpereigenen Prozesse, die die Membranstabilität erhöhen, das Gleichgewicht dominieren. Die Ruscogenine wirken tonisierend auf die Venen, während bei den Arterien eher die Dilatation gefördert wird. Außerdem hemmen Ruscogenine *in vitro* deutlich das Enzym Elastase. Die Elastase wird für die hydrolytische Spaltung
20 der extrazellulären Matrix und der Endothelzellmembranen an den Gefäßen verantwortlich gemacht. Das Saponingemisch Aescin hemmt ebenfalls die Elastase und zusätzlich die Collagenase, die den Abbau der Bindegewebsgrundsubstanz Collagen katalysiert. Aescin weist signifikante vasoprotektive (Stärkung schwacher Venen) und venentonisierende Effekte (Vorbeugung von Gefäßundichtigkeiten) auf. In klinischen Studien mit Patienten, die an chronischer venöser Insuffizienz (CVI) leiden,
25 wurde gezeigt, daß Aescin die Stabilität der Kapillaren verbessert.

Ein Problem ist, daß die oben genannten Wirkstoffe in ihrer ursprünglichen Form sehr polar sind, und bei den genannten Applikationsformen ist es zweifelhaft, ob der Wirkstoff in allen Fällen tatsächlich an den gewünschten Wirkort gelangt, um dort seine Wirkung zu entfalten. Ein weiteres Problem
30 der derzeit verfügbaren Präparate ist, daß der Symptomenkomplex, der Gefäßwandinsuffizienz, der unter anderem mit Hämatomen bzw. Ödemen einhergeht, in der Regel nur mit Wirkstoffen behandelt wird, die vasoprotektive bzw. venentonisierende Eigenschaften haben.

Es besteht daher der Bedarf für ein Präparat, dessen Wirkungen möglichst den ganzen Symptomenkomplex, der mit Gefäßwandinsuffizienz einhergeht, abdeckt. Hierbei soll das Präparat gewährleisten, daß die Wirkstoffe tatsächlich den gewünschten Wirkort erreichen, um dort ihre Wirkung zu entfalten.

Diese Aufgabe wird gemäß der vorliegenden Erfindung gelöst durch ein kosmetisches oder therapeutisches Kombinationspräparat mit einem Trägersystem aus membranbildenden Lipiden und wenigstens zwei Wirkstoffen, die aus wenigstens zwei der Gruppen (a) Antikoagulantien, (b) Vasoprotektiva und (c) mikrozirkulationsfördernde Stoffe ausgewählt sind.

5

Antikoagulantien sind Stoffe, die die Blutgerinnung hemmen. Um z. B. die Auflösung eines Blutgerinnsels oder eines Hämatoms zu beschleunigen, ist der Einsatz von Antikoagulantien vorteilhaft. Die Funktion der Vasoprotektiva ist vor allem eine prophylaktische und bewirkt eine Stabilisierung der Gefäßwand, was eine Verbesserung der Gefäßwanddicke und eine Verringerung der Permeabilität für Blutbestandteile zur Folge hat. Mikrozirkulationsfördernde Stoffe stimulieren die Durchblutung im Kapillarbereich der sogenannten Endstrombahn. Diese Durchblutungsförderung ist insbesondere vorteilhaft für die Prozesse, die beim Abbau von Hämatomen und Ödemen auftreten. Die Kombination der genannten Wirkstoffgruppen untereinander gemäß der vorliegenden Erfindung liefert eine Vielzahl von vorteilhaften Wirkstoffkombinationen für die kosmetische bzw. prophylaktische oder therapeutische Anwendung bei Symptomenkomplexen, die mit der Ausbildung von Ödemen oder Hämatomen einhergehen, wie z.B. der Gefäßwandinsuffizienz.

10
15

Gemäß der vorliegenden Erfindung werden diese Wirkstoffe mit einem Trägersystem aus membranbildenden Lipiden kombiniert. Dieses Trägersystem dient im wesentlichen als Transportsystem für die genannten Wirkstoffkombinationen. Dieses erfindungsgemäße Transportsystem gewährleistet, daß die Wirkstoffe bei ihrer Anwendung tatsächlich an den gewünschten Wirkort gelangen, um dort ihre Wirkung zu entfalten.

20

Eine der vorteilhaften Wirkstoffkombinationen gemäß der Erfindung zeichnet sich dadurch aus, daß die Wirkstoffe aus den Gruppen Antikoagulantien (a) und Vasoprotektiva (b) ausgewählt sind. Die Kombination von Vasoprotektiva und Antikoagulantien ist von daher vorteilhaft, da durch die Vasoprotektiva prophylaktisch und gegebenenfalls auch therapeutisch die Stabilität der Gefäßwände erhöht wird, während die Antikoagulantien lokal die Ausbildung von Hämatomen und Gerinnseln verhindern und den Abbau von gegebenenfalls bereits vorhandenen Gerinnseln bzw. Hämatomen fördern.

25
30

Eine weitere bevorzugte Kombination der Wirkstoffe besteht darin, daß die Wirkstoffe aus den Gruppen Antikoagulantien (a) und mikrozirkulationsfördernde Stoffe (c) ausgewählt sind. Hierbei wird die blutgerinnungshemmende Wirkung der Antikoagulantien vorteilhaft durch die durchblutungsfördernde Wirkung der mikrozirkulationsfördernden Stoffe gefördert.

35

Bei einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die Wirkstoffe aus den Gruppen Vasoprotektiva (b) und mikrozirkulationsfördernde Stoffe (c) ausgewählt. Diese Kombination ermöglicht es, die Mikrozirkulation zu steigern, und gleichzeitig durch die gefäßwandstabilisierende Wir-

kung der Vasoprotektiva zu gewährleisten, das die Durchblutungsförderung nicht mit einer gesteigerten Transsudation einhergeht.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe aus den Gruppen Antikoagulantien (a), Vasoprotektiva (b) und mikrozirkulationsfördernde Stoffe (c) ausgewählt sind. Die Dreifachkombination dieser Wirkstoffe stellt eine optimale Wirkstoffkombination für die kosmetische bzw. prophylaktische oder therapeutische Behandlung von Symptomenkomplexen dar, die mit der Ausbildung von Ödemen oder Hämatomen einhergehen, wie z.B. der Gefäßwandinsuffizienz.

10

Das Trägersystem des Kombinationspräparates ist vorzugsweise vesikulär. Unter einem vesikulären Trägersystem aus membranbildenden Lipiden werden im Sinne der vorliegenden Erfindung Doppelschichtmembranvesikel bzw. einschichtige Nanopartikel verstanden. Zu den Doppel- bzw. auch mehrschichtigen Vesikeln zählen auch die sogenannten Liposome. Hierbei können die Wirkstoffe sowohl im Innenraum der Vesikel in einer Lösung vorliegen, als auch in oder zwischen den Schichten eingelagert vorliegen. Darüber hinaus kann das Trägersystem auch im Sinne der Erfindung im nichtvesikulären Zustand, z. B. als Aggregat von mehreren Schichten, als Trägersystem für die Wirkstoffe fungieren.

20

Die membranbildenden Lipide des Trägersystems des erfindungsgemäßen Kombinationspräparates umfassen vorzugsweise die membranbildenden Lipide aus den Gruppen der Phospholipide, Ceramide und Diacylglykoside. Wenn es zweckmäßig erscheint, können membranbildende Lipide aus verschiedenen Gruppen in Form von Gemischen miteinander kombiniert werden.

25

Bei der Verwendung von Gemischen verschiedener Stoffe aus den Gruppen der membranbildenden Lipide ist es bevorzugt, wenn die membranbildenden Lipide wenigstens 70 Gew.-% Phosphatidylcholin enthalten. Besonders bevorzugt ist es, wenn die membranbildenden Lipide etwa 80 bis 90 Gew.-% Phosphatidylcholin enthalten. Der Anteil an Phosphatidylcholin an den membranbildenden Lipiden beeinflusst entscheidend die Transporteigenschaften und die Stabilität des Trägersystems.

30

Phosphatidylcholingehalte von unter etwa 70 Gew.-% liefern ein Trägersystem, das in vesikulärer Form unzureichende Vesikelstabilität aufweist. Je nach zu transportierendem Wirkstoff oder transportierenden Wirkstoffen und je nach erforderlichem Wirkort, an dem die Wirkstoffe freigesetzt werden sollen, um dort ihre Wirkung zu entfalten, kann der Gew.-%-Anteil an Phosphatidylcholin variiert werden. Bei einem Phosphatidylcholinanteil von etwa 80 Gew.-% penetriert das Trägersystem mit den Wirkstoffen die Haut und setzt dort mit Tiefenwirkung sowohl hydrophile als auch lipophile Wirkstoffe frei. Bei einer Erhöhung des Phosphatidylcholingehalts im Trägersystem über 80% nimmt die Tiefenwirkung schrittweise ab. Dies kann gewünscht sein, für den Fall, daß eine ausgesprochen tiefe Wirkung der Wirkstoffe nicht erforderlich ist, sondern daß die Wirkstoffe ihre Wirkung eher in den weiter oben liegenden Schichten entfalten sollen.

35

Die für das erfindungsgemäße Kombinationspräparat in Betracht kommenden Antikoagulantien umfassen Heparine, Fucoidane, Hirudine, Cumarine und Gemische davon. Man unterscheidet zwischen direkten Antikoagulantien, die unmittelbar mit den Gerinnungsfaktoren wechselwirken, und indirekten Antikoagulantien, die die Synthese von Gerinnungsfaktoren unterbinden. Alle diese Substanzen verhindern die Bildung von Blutgerinnseln und erleichtern damit die Durchblutung v.a. im Kapillarbereich. Für die dermale Applikation werden vor allem die direkt agierenden Makromoleküle wie Heparine, Fucoidane und Hirudine sowie synthetisch hergestellte niedermolekulare Pentapeptide eingesetzt. Ein Beispiel für ein indirektes Antikoagulans ist die Acetylsalicylsäure.

Unter Heparinen werden gemäß der vorliegenden Erfindung sowohl hochmolekulare als auch niedermolekulare Heparine verstanden sowie vergleichbar wirkende Verbindungen, die z. B. Antithrombin III oder den Blutgerinnungsfaktor Xa hemmen. Die erfindungsgemäßen Fucoidane umfassen ebenfalls die hochmolekularen und niedermolekularen Fucoidane. Unter Hirudin werden gemäß der vorliegenden Erfindung Hirudine aus Blutegelextrakten, sowie die Rohextrakte bzw. auch gereinigte Extrakte von Blutegeln, kleinere Hirudine und gentechnologisch hergestellte, rekombinante (r-)Hirudine sowie andere Substanzen, die das aktive Zentrum von Thrombin blockieren, verstanden. Die Bezeichnung Cumarin umfaßt gemäß der Erfindung Antikoagulantien vom Cumarintyp, vom Cumarin abgeleitete Hemmstoffe der Blutgerinnung und andere Wirkstoffe, deren Wirkung auf der Strukturähnlichkeit mit dem Vitamin K (kompetitive Hemmung) basieren.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist als Antikoagulans Fucoidan enthalten. Besonders bevorzugt ist ein Fucoidangehalt in einer Menge von 0,1 bis 10 Gew.-%. Unterhalb von etwa 0,1 Gew.-% wird keine zufriedenstellende Wirksamkeit festgestellt, während oberhalb von 10 Gew.-% die Löslichkeit der begrenzende Faktor ist.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist als Antikoagulans niedermolekulares Fucoidan (LMD) enthalten. Besonders bevorzugt ist hierbei eine Menge von 0,1 bis 10 Gew.-%.

Ein erfindungsgemäßes Kombinationspräparat enthält vorzugsweise Vasoprotektiva, die Aescin, Rutin, Diosmin, Ruscogenin und Gemische davon umfassen. Unter Aescin werden gemäß der vorliegenden Erfindung Saponine und Saponingemische vom Aescintyp verstanden. Zusätzlich umfaßt der Begriff auch Roßkastaniensamentrockenextrakte, die auf Aescin standardisiert sind. Mit Rutin werden sowohl Rutin selbst als auch weitere Rutoside, Oxyrutine, wie z. B. Troxerutin, sowie weitere Hydroxyethylrutoside und partialsynthetisch gewonnene Hydroxyglycoside des Rutins verstanden. Die Bezeichnung Ruscogenin umfaßt Stoffe aus der Gruppe der Ruscogenin-Saponine sowie auf Ruscogenine standardisierte Extrakte des Mäusedorns. Darüber hinaus kommen als Vasoprotektiva auch definierte Extrakte des roten Weinlaubs in Betracht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform enthält das erfindungsgemäße Kombinationspräparat als Vasoprotektivum Aescin. Besonders bevorzugt ist ein Aescingehalt von 0,1 - 7 Gew.-%. Im Bereich von weniger als 0,1 Gew.-% ist kein hinreichender vasoprotektiver Effekt feststellbar und oberhalb von 7 Gew.-% treten Löslichkeitsprobleme auf.

5

Bei einem der bevorzugten Kombinationspräparate gemäß der vorliegenden Erfindung umfassen die mikrozirkulationsfördernden Stoffe Koffein, Naftidrofuryl, Pentoxifyllin, Buflomedil sowie Ginkgowirkstoffe und Gemische davon. Unter Ginkgowirkstoffen werden in diesem Zusammenhang standardisierte Extrakte von Ginkgo sowie daraus gewonnene mikrozirkulationsfördernde Fraktionen oder Reinsubstanzen verstanden.

10

Bei einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Kombinationspräparates ist als mikrozirkulationsfördernder Stoff Koffein enthalten. Besonders bevorzugt ist hierbei ein Gehalt von 0,1 bis 2 Gew.-%. Unterhalb von etwa 0,1 Gew.-% tritt keine vorteilhafte Wirkung auf, während oberhalb von 2 Gew.-% Löslichkeitsprobleme auftauchen.

15

Eine weitere besonders bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Kombinationspräparates enthält Aescin, vorzugsweise in einer Menge von 4,0 bis 6,0 Gew.-%, besonders bevorzugt 5,0 Gew.-%, niedermolekulares Fucoidan, vorzugsweise in einer Menge von 1,0 bis 3,0 Gew.-%, besonders bevorzugt 2,0 Gew.-%, und Koffein, vorzugsweise in einer Menge von 0,5 bis 1,5 Gew.-%, besonders bevorzugt 1,0 Gew.-%. Die Kombination dieser drei Wirkstoffe aus insgesamt drei verschiedenen Wirkstoffgruppen liefert in den angegebenen Gehalten im Zusammenhang mit dem erfindungsgemäßen Trägersystem ein Kombinationspräparat, das für die kosmetische bzw. prophylaktische oder therapeutische Anwendung zur Behandlung von Symptomenkomplexen optimiert ist, die mit der Ausbildung von Ödemen oder Hämatomen einhergehen, wie z.B. der Gefäßwandinsuffizienz.

20

25

Eine bevorzugte Ausführungsform des Kombinationspräparates gemäß der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß das Trägersystem Linolsäure in stabilisierter Form, vorzugsweise in einem Gehalt von 2,5 bis 4,5 Gew.-% enthält. Unter Linolsäure in stabilisierter Form wird in diesem Zusammenhang verstanden, daß die Linolsäure als Bestandteil des Trägersystems in dem Trägersystem stabilisiert ist. Das heißt, stabilisierte Linolsäure liegt hier in Form des Fettsäurebestandteils Linolsäure der Membranlipide gebunden vor. Dadurch wird verhindert, daß die Linolsäure durch körpereigene Prozesse chemisch modifiziert wird und so ihre Wirkung verliert. Linolsäure ist eine der unter der Bezeichnung Vitamin F zusammengefaßten, essentiellen Fettsäuren. Diese sind unter anderem Bestandteil der Membranbausteine der menschlichen Haut, und die Zuführung von zusätzlicher Linolsäure verlangsamt die Alterungsprozesse (z. B. Faltenbildung) der menschlichen Haut.

30

35

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält das erfindungsgemäße Kombinationspräparat neben den genannten Wirkstoffen weiterhin wenigstens einen Thermorezeptor-Agonisten, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die natürliches oder synthetisches Capsaicin, bevorzugt in einer Menge von 0,1 bis 1 Gew.-%, besonders bevorzugt in einer Menge von 0,2 bis 0,6 Gew.-% und Nicotinsäure, Nicotinsäureamid, Nicotinsäureester oder Gemische davon, bevorzugt in einer Menge von 0,5 bis 5 Gew.-%, besonders bevorzugt in einer Menge von 0,5 bis 3 Gew.-%, umfaßt. Die Funktion des Thermorezeptor-Agonisten im Kombinationspräparat ist es, bei der Anwendung über die Anregung der Thermorezeptoren einen durchblutungsfördernden Effekt für die behandelte Körperstelle zu erzielen. Zusätzlich zur Wirkung eines enthaltenen mikrozirkulationsfördernden Mittels wird hierdurch auch die Durchblutung in größeren Blutgefäßen gefördert. Für die Verwendung eines erfindungsgemäßen Kombinationspräparates am Auge ist aufgrund der großen Empfindlichkeit des Auges gegebenenfalls von der Zugabe eines Thermorezeptor-Agonisten abzusehen. Das erfindungsgemäße Kombinationspräparat mit Thermorezeptor-Agonisten eignet sich jedoch beispielsweise mit Vorteil zur Behandlung von Gefäßinsuffizienz in Raucherbeinen.

Um das erfindungsgemäße Kombinationspräparat zu konservieren, enthält eine weiterhin bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung 10 - 25 Gew.-% Ethanol.

Zur Herstellung eines Kombinationspräparates gemäß der vorliegenden Erfindung werden zunächst die wasserlöslichen Wirkstoffe aus den oben genannten Gruppen der Antikoagulantien, Vasoprotektiva, mikrozirkulationsfördernden Stoffe und/oder Thermorezeptor-Agonisten in entsprechenden Mengen unter Rühren in Wasser bei maximal 40°C klar gelöst. In einem weiteren Vorbereitungsschritt werden die fettlöslichen Wirkstoffe aus den oben genannten Gruppen der Antikoagulantien, Vasoprotektiva, mikrozirkulationsfördernden Stoffe und/oder Thermorezeptor-Agonisten in entsprechenden Mengen unter Rühren in einer ethanolischen Lecithinlösung bei maximal 50°C klar gelöst. Die beiden vorbereiteten Lösungen werden langsam unter Turraxieren (= Homogenisieren unter Verwendung eines Turrax-Homogenisators) zusammengeführt und anschließend durch Hochdruckhomogenisation, Extrusion und/oder anderweitige mechanische Zerkleinerung auf eine Vesikeldurchmessergröße von maximal 500 nm gebracht. Unter stetigem Homogenisieren wird dann wässriger Phosphatpuffer zugesetzt und solange weiter homogenisiert, bis eine leichtviskose, homogene Emulsion entsteht. Der pH-Wert der Emulsion wird erforderlichenfalls mit herkömmlichen Mitteln auf etwa pH 6,5 bis 7,5 eingestellt.

Ein erfindungsgemäßes Kombinationspräparat wird vorzugsweise in eine kosmetische oder pharmazeutische Trägermatrix eingearbeitet, besonders bevorzugt in einer Einsatzkonzentration von 1,0 bis 5,0 Gew.-%. Bei der Trägermatrix kann es sich um Gelformulierungen, Cremeformulierungen (O/W- und W/O-Emulsionen), Lotionen, Maskenanwendungen etc. handeln.

Ein Verfahren zur Formulierung eines Kombinationspräparates gemäß der vorliegenden Erfindung in Form eines Gels ist in folgender Weise zu beschreiben: unter leichtem Rühren werden ein Verdicker, vorzugsweise in einer Menge von 0,1 bis 3,0 Gew.-%, und ein nichtionischer Emulgator, vorzugsweise in einer Menge von 1,0 bis 15,0 Gew.-%, und bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform ein Co-Emulgator in Wasser vollständig gelöst. In diese Matrix wird bei maximal 30°C eine der oben beschriebenen Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Kombinationspräparates, vorzugsweise in einer Menge von 1,0 bis 5,0 Gew.-%, homogen eingeführt. Abschließend wird ein Konservierungsmittel, vorzugsweise in einer Menge von 0,1 bis 0,5 Gew.-%, zugesetzt und im weiteren homogen eingeführt. Das Gel zeigt klare bis trübe Erscheinungsform. Die Viskosität variiert in Abhängigkeit von Art und Einsatzkonzentration des verwendeten Verdickers. Der pH-Wert des Gels wird erforderlichenfalls mit herkömmlichen Mitteln auf etwa 5,5 bis 6,5 eingestellt.

Vorzugsweise werden membranbildende Lipide und wenigstens zwei Wirkstoffe, die aus wenigstens zwei der Gruppen (a) Antikoagulantien, (b) Vasoprotektiva und (c) mikrozirkulationsfördernde Stoffe ausgewählt sind, sowie in einer besonders bevorzugten Ausführungsform weiterhin wenigstens ein Thermorezeptor-Agonist, zur Herstellung eines Kosmetikums oder Arzneimittels für die Prophylaxe und/oder die Behandlung von Hämatomen, vorzugsweise von Hämatomen des unteren Augenlids, und/oder von Venenleiden verwendet.

Weitere Vorteile, Merkmale und Anwendungsmöglichkeiten der vorliegenden Erfindung werden aus den folgenden Beispielen und der dazugehörigen Figur deutlich.

Beispiel 1

Ein erfindungsgemäßes Kombinationspräparat wird nach dem oben genannten Verfahren hergestellt und umfaßt folgende Bestandteile:

16,0 Gew.-%	Ethanol, unvergällt (Bundesmonopolverwaltung für Branntwein, DE)
10,0 Gew.-%	Phospholipide (Lecithin/PL 80)
5,0 Gew.-%	Aescin (Synopharm GmbH, D-22885 Barsbüttel)
2,0 Gew.-%	Fucoidan (Algenextrakt hochrein, Kraeber GmbH & Co, D-25474 Ellerbek)
1,0 Gew.-%	Koffein
0,5 Gew.-%	Kaliumdihydrogenphosphat
ad 100 Gew.-%	Wasser

Zunächst wurden Fucoidan und Koffein bei 40°C unter Erhalt einer klaren, schwach gelblichen Lösung vollständig in Wasser gelöst. Gleichzeitig wurde in einer klaren, braunen ethanolischen Lecithinlösung das Aescin bei einer Temperatur von maximal 50°C vollständig aufgelöst. Der Puffer wurde hergestellt, indem Kaliumdihydrogenphosphat unter Rühren in Wasser vollständig gelöst wurde. Der pH-Wert dieser Lösung wurde mit NaOH-Lösung auf 11,0 bis 12,0 eingestellt. Unter Turra-

xieren (= Homogenisieren unter Verwendung eines Turrax-Homogenisators bei 10.000 U/min) wurde nun die ethanolische Lecithin-/Aescin-Lösung langsam der wässrigen Fucoïdan-/Koffein-Lösung zugefügt und im Anschluß durch ein 200 nm Polycarbonatfilter extrudiert. Unter stetigem Homogenisieren wurde abschließend der Phosphatpuffer zugesetzt und solange weiter homogenisiert, bis eine
 5 beige, leichtviskose, homogene Emulsion entstand. Der pH-Wert der Emulsion betrug 6,7. Die Vesikelgröße, ausgedrückt als Durchmesser der Liposomen-Hohlkugeln, wurde mit einem Zetamaster S der Fa. Malvern Instruments, UK nach dem Verfahren der Photonen-Korrelations-Spektroskopie (PCS) mit 152 nm bestimmt. Wurde der angestrebte pH-Wert nicht unmittelbar erreicht, so konnte erforderlichenfalls mit NaOH-Lösung auf einen pH-Wert von 6,5 bis 7,5 eingestellt werden.

10

Beispiel 2

Das erfindungsgemäße Kombinationspräparat nach Beispiel 1 wurde in einer Einsatzkonzentration von 5,0 Gew.-% in eine Gelformulierung eingearbeitet. Erfindungsgemäß geeignet sind beispielsweise Einsatzkonzentration von 1,0 bis 5,0 Gew.-%. Das Gel ist nur ein Beispiel für eine erfindungsgemäß geeignete kosmetische oder pharmazeutische Trägermatrix.
 15

Die Formulierung nach Beispiel 2 umfaßt folgende Bestandteile:

1,5 Gew.-%	Verdicker (Acritamer®; Fa. R.I.T.A. ,USA)
20 4,4 Gew.-%	NaOH-Lösung 10%
5,0 Gew.-%	Emulgator (Ritabate®; Fa. R.I.T.A. ,USA)
5,0 Gew.-%	erfindungsgemäßes Kombinationspräparat nach Beispiel 1
0,2 Gew.-%	Konservierungsmittel (Euxyl K 400®, Fa. Schülke & Mayr, DE)
ad 100 Gew.-%	Wasser

25

Zunächst wurde der Verdicker unter Rühren bei Raumtemperatur vollständig in Wasser zu einem trüben, hochviskosen Gel gelöst. Im Anschluß wurde der pH-Wert dieses Gels mit 10%iger NaOH-Lösung von etwa 3,3 auf 5,8 angehoben. Daraus resultierte ein klares, schnittfestes Gel. Nacheinander wurden nun der Emulgator, das erfindungsgemäße Kombinationspräparat und das Konservierungsmittel bei maximal 30°C in die Gelmatrix eingerührt und weitere 20 Minuten nachgerührt. Das
 30 erhaltene trübe, leicht gelbliche Gel war von schnittfester Konsistenz und hatte einen pH-Wert von 5,8. Wurde der angestrebte pH-Wert nicht unmittelbar erreicht, so konnte er erforderlichenfalls durch Zugabe von NaOH-Lösung auf einen Wert von 5,6 bis 6,0 eingestellt werden. Das Ergebnis der Anwendung einer Zubereitung des erfindungsgemäßen Kombinationspräparates nach Beispiel 2 ist in
 35 Figur 1 wiedergegeben.

Figur 1 zeigt das Ergebnis der Anwendung einer Zubereitung des erfindungsgemäßen Kombinationspräparates nach Beispiel 2.

Ein gemäß Beispiel 2 hergestelltes Kombinationspräparat wurde 8 Probanden mit Hämatomen im unteren Augenlid ("Ringe unter den Augen") 1 mal täglich in einer Menge von jeweils 0,1 Gramm aufgetragen. Die Färbung der behandelten Hautpartie wurde vor und während der Behandlung mit einem Chromameter CR-300 (Fa. Minolta, Japan) gemessen. In Figur 1 sind die Durchschnittswerte der Färbungen aller Probanden gegen die Behandlungszeit in Tagen dargestellt. Der L*-Wert repräsentiert im Farbraum nach dem L*a*b*-Farbsystem die z-Koordinate und spiegelt den Helligkeitswert der zu messenden Oberfläche wider. Schwarz ist dabei einem L*-Wert von 0 und Weiß einem L*-Wert von 100 zuzuordnen. Aus Figur 1 wird der aufhellende Effekt infolge der positiven Wirkung des erfindungsgemäßen Kombinationspräparates auf ein Hämatom des unteren Augenlids deutlich. Über einen Behandlungszeitraum von 14 Tagen ist eine erhebliche Aufhellung des unteren Augenlids feststellbar, wobei die Aufhellung innerhalb von 8 Tagen ab Behandlungsbeginn am stärksten ist und anschließend langsamer voranschreitet.

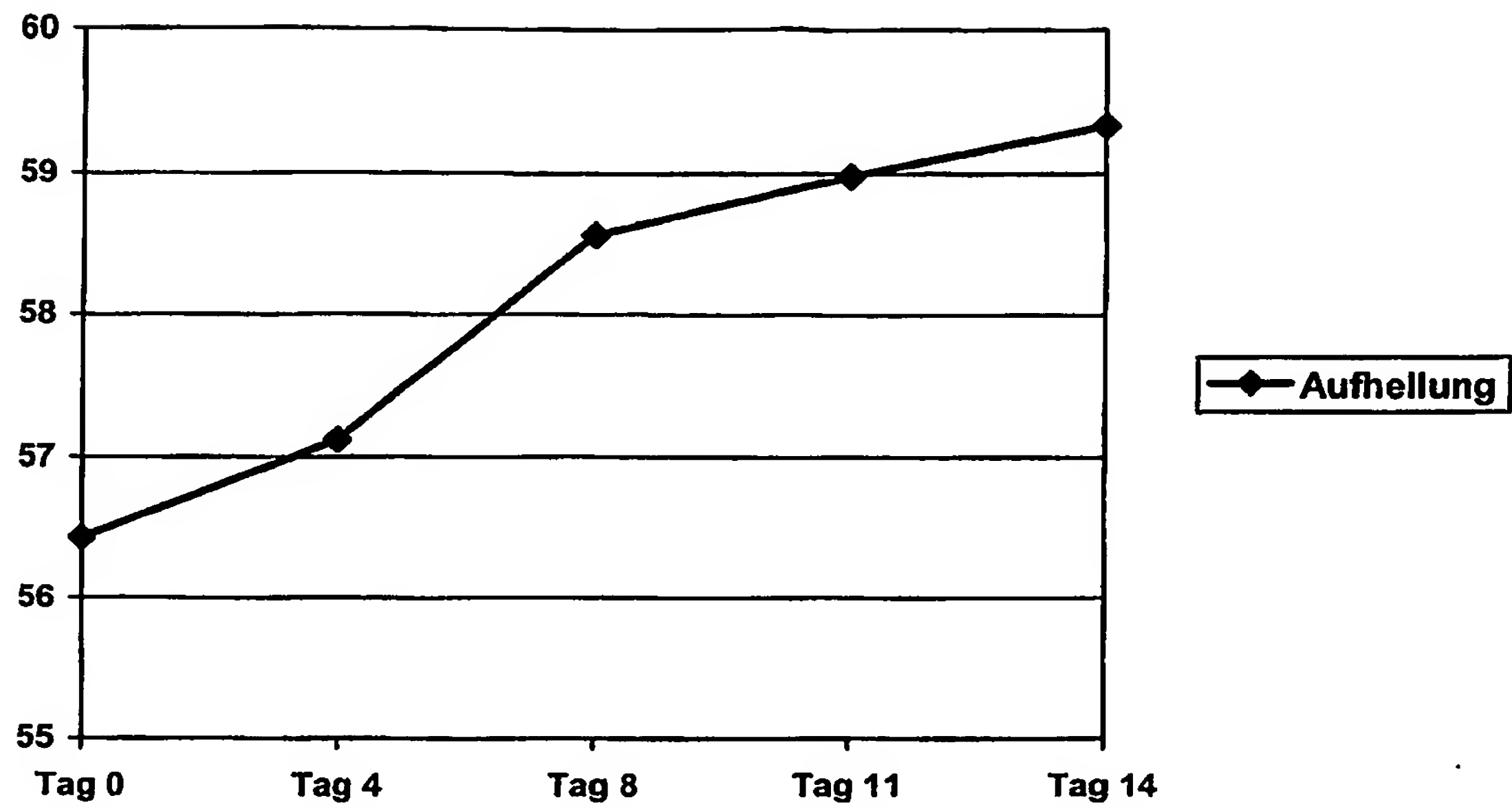
Patentansprüche

1. Kosmetisches oder therapeutisches Kombinationspräparat mit einem Trägersystem aus membranbildenden Lipiden und wenigstens zwei Wirkstoffen, die aus wenigstens zwei der Gruppen
- 5 a) Antikoagulantien,
b) Vasoprotektiva und
c) mikrozirkulationsfördernde Stoffe
ausgewählt sind.
- 10 2. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe aus den Gruppen Antikoagulantien (a) und Vasoprotektiva (b) ausgewählt sind.
- 15 3. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe aus den Gruppen Antikoagulantien (a) und mikrozirkulationsfördernde Stoffe (c) ausgewählt sind.
4. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe aus den Gruppen Vasoprotektiva (b) und mikrozirkulationsfördernde Stoffe (c) ausgewählt sind.
- 20 5. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe aus den Gruppen Antikoagulantien (a), Vasoprotektiva (b) und mikrozirkulationsfördernde Stoffe (c) ausgewählt sind.
- 25 6. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägersystem vesikulär ist.
7. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die membranbildenden Lipide die Gruppen der Phospholipide, Ceramide und Diacylglykoside und Gemische davon umfassen.
- 30 8. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die membranbildenden Lipide wenigstens 70 Gew.-% Phosphatidylcholin, vorzugsweise etwa 80 – 90 Gew.-% Phosphatidylcholin enthalten.
- 35 9. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Antikoagulantien unter Heparinen, Fucoidanen, Hirudinen, Pentapeptiden, Coumarin-Derivaten und Gemischen davon ausgewählt sind.

10. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und 5 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es als Antikoagulans Fucoidan enthält, vorzugsweise niedermolekulares Fucoidan, besonders bevorzugt in einer Menge von 0,1 - 10 Gew.-%.
- 5 11. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1, 2 und 4 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Vasoprotektiva unter Aescin, Rutin, Diosmin, Ruscogenin und Gemischen davon ausgewählt sind.
- 10 12. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1, 2 und 4 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß es als Vasoprotektivum Aescin enthält, vorzugsweise in einer Menge von 0,1 - 7 Gew.-%.
- 15 13. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 und 3 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die mikrozirkulationsfördernden Stoffe unter Koffein, Naftidrofuryl, Pentoxifyllin, Buflomedil, Ginkgowirkstoffen und Gemischen davon ausgewählt sind.
- 20 14. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 und 3 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß es als mikrozirkulationsfördernden Stoff Koffein enthält, vorzugsweise in einer Menge von 0,1 - 2 Gew.-%.
- 25 15. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 und 5 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß es Aescin, vorzugsweise in einer Menge von 4,0 bis 6,0 Gew.-%, besonders bevorzugt 5,0 Gew.-%, niedermolekulares Fucoidan, vorzugsweise in einer Menge von 1,0 bis 3,0 Gew.-%, besonders bevorzugt 2,0 Gew.-%, und Koffein, vorzugsweise in einer Menge von 0,5 bis 1,5 Gew.-%, besonders bevorzugt 1,0 Gew.-% enthält.
- 30 16. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägersystem weiterhin Linolsäure in stabilisierter Form, vorzugsweise in einer Menge von 2,5 - 4,5 Gew.-% enthält.
- 35 17. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß es weiterhin wenigstens einen Thermorezeptor-Agonisten enthält der aus der Gruppe ausgewählt ist, die natürliches oder synthetisches Capsaicin, bevorzugt in einer Menge von 0,1 bis 1 Gew.-%, besonders bevorzugt in einer Menge von 0,2 bis 0,6 Gew.-% und Nicotinsäure, Nicotinsäureamid, Nicotinsäureester oder Gemische davon, bevorzugt in einer Menge von 0,5 bis 5 Gew.-%, besonders bevorzugt in einer Menge von 0,5 bis 3 Gew.-%, umfaßt.
18. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß es weiterhin 10 - 25 Gew.-% Ethanol enthält.

- 5 19. Verwendung von membranbildenden Lipiden und wenigstens zwei Wirkstoffen, die aus wenigstens zwei der Gruppen a) Antikoagulantien, b) Vasoprotektiva und c) mikrozirkulationsfördernde Stoffe ausgewählt sind, zur Herstellung eines Kosmetikums oder Arzneimittels für die Prophylaxe und/oder die Behandlung von Hämatomen, vorzugsweise von Hämatomen des unteren Augenlids, und/oder von Venenleiden.

Figur 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/052792

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K7/00 A61K7/48 A61K31/52 A61K35/78 A61P9/14
A61P17/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BELCARO G ET AL: "Essaven gel: Review of experimental and clinical data" ANGIOLOGY, vol. 52, no. Supplement 3, December 2001 (2001-12), pages S1-S4, XP009043738 ISSN: 0003-3197 the whole document	1-19
X	WO 01/54653 A (MERCK PATENT GMBH; BUENGER, JOACHIM; ZUR LAGE, JUTTA; AXT, ALEXANDRA) 2 August 2001 (2001-08-02) page 1, line 14 - line 17; claims 1,6 page 6, line 31 - page 7, line 6 -/--	1-19

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 February 2005

Date of mailing of the international search report

22/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Langer, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/052792

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	REMACLE J ET AL: "COMPARISON OF DIFFERENT PHLEBOTONICS ON HUMAN ENDOTHELIAL CELLS OF VEINS SUBJECTED TO HYPOXIA" PHLEBOLOGIE, vol. 44, no. 4, 1991, pages 881-889, XP009043467 ISSN: 0031-8280 page 882, lines 1-15 page 886, paragraph 4 -----	1-19
Y	EP 1 090 629 A (L'OREAL) 11 April 2001 (2001-04-11) paragraphs '0009!, '0010!, '0070!; claims -----	1-19
Y	EP 0 366 156 A (ISMAIL, ROSHDY, DR) 2 May 1990 (1990-05-02) claims -----	1-19
Y	DE 42 21 256 A1 (LANCASTER GROUP AG, 65185 WIESBADEN, DE; LANCASTER GROUP AG, 67059 LUD) 5 January 1994 (1994-01-05) page 2, line 19 - line 26; claims -----	1-19
Y	US 5 786 384 A (ISMAIL ET AL) 28 July 1998 (1998-07-28) column 3, line 28 - line 41; examples -----	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP2004/052792

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0154653	A	02-08-2001	DE 10003786 A1	02-08-2001
			AU 3541901 A	07-08-2001
			WO 0154653 A1	02-08-2001
			EP 1251818 A1	30-10-2002
			JP 2003521488 T	15-07-2003
			US 2003039619 A1	27-02-2003
EP 1090629	A	11-04-2001	FR 2799369 A1	13-04-2001
			DE 60012644 D1	09-09-2004
			EP 1090629 A1	11-04-2001
			JP 2001139475 A	22-05-2001
			US 6562355 B1	13-05-2003
EP 0366156	A	02-05-1990	DE 3402930 A1	08-08-1985
			DE 3405240 A1	22-08-1985
			DE 3407024 A1	05-09-1985
			DE 3407026 A1	05-09-1985
			DE 3408260 A1	26-09-1985
			DE 3416162 A1	31-10-1985
			DE 3427193 A1	06-02-1986
			DE 3432881 A1	20-03-1986
			AT 63812 T	15-06-1991
			AT 116850 T	15-01-1995
			DE 3582935 D1	04-07-1991
			DE 3587978 D1	23-02-1995
			EP 0151987 A2	21-08-1985
			EP 0366156 A1	02-05-1990
			AT 67665 T	15-10-1991
			CA 1261750 A1	26-09-1989
			DE 3584174 D1	31-10-1991
			EP 0152106 A2	21-08-1985
			US 4612194 A	16-09-1986
			US 4983626 A	08-01-1991
			EP 0141051 A2	15-05-1985
			JP 61036220 A	20-02-1986
DE 4221256	A1	05-01-1994	AT 131041 T	15-12-1995
			AU 671646 B2	05-09-1996
			AU 4308093 A	24-01-1994
			CA 2138976 A1	27-12-1993
			CZ 9403265 A3	12-07-1995
			WO 9400110 A1	06-01-1994
			DE 59301123 D1	18-01-1996
			DK 647132 T3	08-01-1996
			EP 0647132 A1	12-04-1995
			ES 2083287 T3	01-04-1996
			FI 946058 A	23-12-1994
			GR 3018336 T3	31-03-1996
			HK 1002700 A1	11-09-1998
			HU 68984 A2	28-08-1995
			HU 9500293 A3	28-09-1995
			IL 105946 A	18-02-1997
			JP 8501077 T	06-02-1996
			NO 944957 A	21-12-1994
			NZ 253001 A	27-08-1996
			PL 172328 B1	30-09-1997
			SK 156594 A3	11-07-1995
			US 5686102 A	11-11-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/052792

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 4221256	A1		ZA	9304572 A	31-01-1994
US 5786384	A	28-07-1998	DE	3410641 A1	24-10-1985
			DE	3441711 A1	15-05-1986
			DE	3504695 A1	14-08-1986
			US	5652261 A	29-07-1997
			US	5541220 A	30-07-1996
			AT	55905 T	15-09-1990
			AT	82684 T	15-12-1992
			CA	1257200 A1	11-07-1989
			DE	3507791 A1	26-09-1985
			DE	3522572 A1	02-01-1987
			DE	3579343 D1	04-10-1990
			DE	3586859 D1	07-01-1993
			EP	0158090 A1	16-10-1985
			EP	0343694 A2	29-11-1989
			US	4938960 A	03-07-1990
			JP	61040210 A	26-02-1986

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/052792

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K7/00 A61K7/48 A61K31/52 A61K35/78 A61P9/14
A61P17/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BELCARO G ET AL: "Essaven gel: Review of experimental and clinical data" ANGIOLOGY, Bd. 52, Nr. Supplement 3, Dezember 2001 (2001-12), Seiten S1-S4, XP009043738 ISSN: 0003-3197 das ganze Dokument	1-19
X	WO 01/54653 A (MERCK PATENT GMBH; BUENGER, JOACHIM; ZUR LAGE, JUTTA; AXT, ALEXANDRA) 2. August 2001 (2001-08-02) Seite 1, Zeile 14 - Zeile 17; Ansprüche 1,6 Seite 6, Zeile 31 - Seite 7, Zeile 6 ----- -/--	1-19

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

14. Februar 2005

Absenddatum des Internationalen Recherchenberichts

22/02/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Langer, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	REMACLE J ET AL: "COMPARISON OF DIFFERENT PHLEBOTONICS ON HUMAN ENDOTHELIAL CELLS OF VEINS SUBJECTED TO HYPOXIA" PHLEBOLOGIE, Bd. 44, Nr. 4, 1991, Seiten 881-889, XP009043467 ISSN: 0031-8280 Seite 882, Zeilen 1-15 Seite 886, Absatz 4 -----	1-19
Y	EP 1 090 629 A (L'OREAL) 11. April 2001 (2001-04-11) Absätze '0009!, '0010!, '0070!; Ansprüche -----	1-19
Y	EP 0 366 156 A (ISMAIL, ROSHDY, DR) 2. Mai 1990 (1990-05-02) Ansprüche -----	1-19
Y	DE 42 21 256 A1 (LANCASTER GROUP AG, 65185 WIESBADEN, DE; LANCASTER GROUP AG, 67059 LUD) 5. Januar 1994 (1994-01-05) Seite 2, Zeile 19 - Zeile 26; Ansprüche -----	1-19
Y	US 5 786 384 A (ISMAIL ET AL) 28. Juli 1998 (1998-07-28) Spalte 3, Zeile 28 - Zeile 41; Beispiele -----	1-19

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/052792

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0154653	A	02-08-2001	DE	10003786 A1	02-08-2001
			AU	3541901 A	07-08-2001
			WO	0154653 A1	02-08-2001
			EP	1251818 A1	30-10-2002
			JP	2003521488 T	15-07-2003
			US	2003039619 A1	27-02-2003
EP 1090629	A	11-04-2001	FR	2799369 A1	13-04-2001
			DE	60012644 D1	09-09-2004
			EP	1090629 A1	11-04-2001
			JP	2001139475 A	22-05-2001
			US	6562355 B1	13-05-2003
EP 0366156	A	02-05-1990	DE	3402930 A1	08-08-1985
			DE	3405240 A1	22-08-1985
			DE	3407024 A1	05-09-1985
			DE	3407026 A1	05-09-1985
			DE	3408260 A1	26-09-1985
			DE	3416162 A1	31-10-1985
			DE	3427193 A1	06-02-1986
			DE	3432881 A1	20-03-1986
			AT	63812 T	15-06-1991
			AT	116850 T	15-01-1995
			DE	3582935 D1	04-07-1991
			DE	3587978 D1	23-02-1995
			EP	0151987 A2	21-08-1985
			EP	0366156 A1	02-05-1990
			AT	67665 T	15-10-1991
			CA	1261750 A1	26-09-1989
			DE	3584174 D1	31-10-1991
			EP	0152106 A2	21-08-1985
			US	4612194 A	16-09-1986
			US	4983626 A	08-01-1991
			EP	0141051 A2	15-05-1985
			JP	61036220 A	20-02-1986
DE 4221256	A1	05-01-1994	AT	131041 T	15-12-1995
			AU	671646 B2	05-09-1996
			AU	4308093 A	24-01-1994
			CA	2138976 A1	27-12-1993
			CZ	9403265 A3	12-07-1995
			WO	9400110 A1	06-01-1994
			DE	59301123 D1	18-01-1996
			DK	647132 T3	08-01-1996
			EP	0647132 A1	12-04-1995
			ES	2083287 T3	01-04-1996
			FI	946058 A	23-12-1994
			GR	3018336 T3	31-03-1996
			HK	1002700 A1	11-09-1998
			HU	68984 A2	28-08-1995
			HU	9500293 A3	28-09-1995
			IL	105946 A	18-02-1997
			JP	8501077 T	06-02-1996
			NO	944957 A	21-12-1994
			NZ	253001 A	27-08-1996
			PL	172328 B1	30-09-1997
			SK	156594 A3	11-07-1995
			US	5686102 A	11-11-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/052792

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 4221256	A1		ZA	9304572 A	31-01-1994
US 5786384	A	28-07-1998	DE	3410641 A1	24-10-1985
			DE	3441711 A1	15-05-1986
			DE	3504695 A1	14-08-1986
			US	5652261 A	29-07-1997
			US	5541220 A	30-07-1996
			AT	55905 T	15-09-1990
			AT	82684 T	15-12-1992
			CA	1257200 A1	11-07-1989
			DE	3507791 A1	26-09-1985
			DE	3522572 A1	02-01-1987
			DE	3579343 D1	04-10-1990
			DE	3586859 D1	07-01-1993
			EP	0158090 A1	16-10-1985
			EP	0343694 A2	29-11-1989
			US	4938960 A	03-07-1990
			JP	61040210 A	26-02-1986